

技術情報

メトリブジンの毒性試験の概要

日本特殊農薬製造株式会社開発本部技術部

(昭和61年11月20日受理)

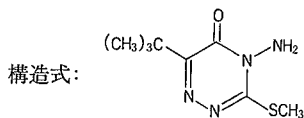
薬剤の概要

メトリブジン (センコル®, NTN70) は、西ドイツのバイエル社が合成した非対称トリアジノン系化合物の一つで、強力な光合成阻害作用を有している。わが国では昭和45年度から、畑地用除草剤としての適用性試験を開始した。その結果、本剤は低薬量でばれいしょ、さとうきび、アスパラガス等の畑地雑草に対して選択性除草活性をもつことが確認された。ここでは、本剤の登録取得のために実施した安全性評価のための各種毒性試験成績の概要を報告する。

本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に示す。

一般名: メトリブジン metribuzin (ISO)

化学名: 4-amino-6-tert-butyl-3-methylthio-1,2,4-triazin-5(4H)-one



分子式: $C_8H_{14}N_4OS$

分子量: 214.3

外観: 白色結晶

融点: 125.5~126.5°C

蒸気圧: $<10^{-5}$ mmHg (20°C)

溶解度 (g/l, 20°C): メタノール 450, イソプロパノール 130, キシレン 110, ジクロロメタン 330, リグロイン 5, 水 1.22

安定性: 弱酸性~中性で安定。弱アルカリ条件では、やや不安定であり、pH 9 (50°C) での半減期は7日であった。

急性毒性試験

メトリブジンのラットとマウスにおける経口、皮下、腹腔内、経皮および吸入の各投与経路による急性毒性試験の結果を以下に示した。本剤のラットとマウスにおける急性毒性は比較的弱く、また、性差も認められなかつた。

た。経口、皮下、腹腔内投与による中毒症状としては、自発運動の低下、呼吸困難、鎮静化等が認められたが、いずれも投与後7日以内には回復した。死亡例の多くは投与後1日までにみられたが、剖検の結果、特定臓器の病理学的変化は認められなかった。ラットにおける4時間吸入投与では、行動の不活発が認められたが、短時間のうちに回復した。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg 体重)	試験機関 報告書作成年
マウス	経口	♂	604	東京歯大 1977年
		♀	564	
	皮下	♂	367	
		♀	404	
	腹腔内	♂	407	
		♀	363	
ラット	経皮	♂	>1000	
		♀	>1000	
	経口	♂	2020	
		♀	2220	
	皮下	♂	816	
		♀	814	
ラット	腹腔内	♂	239	
		♀	293	
	経皮	♂	>2000	
		♀	>2000	
吸入 ^{a)}	♂	>0.885 mg/l	バイエル社 1969年	
	♀	>0.860 mg/l		

^{a)} LC₅₀ 値 (4時間暴露)

刺激性試験

試験機関: バイエル社 (西ドイツ)

報告書作成年: 1969年

1. 皮膚一次刺激性試験

メトリブジン原体 0.5 g をウサギの外耳の内側に塗布して、24時間暴露した。薬剤除去後7日間塗布部位の変

化を観察したが、皮膚刺激症状は認められなかった。

2. 眼一次刺激性試験

ウサギの眼の結膜嚢にメトリブジン原体約50mgを適用後、7日間結膜、強膜、角膜を観察したが、変化は認められなかった。

3. 皮膚感作性試験

本試験は米国のFDA法で行なった。メトリブジン原体の0.1%生理食塩水を雄モルモットの右腹上部に10回連続注射後、さらに2週間後、左腹部に注射したが、感作性を示す紅斑は認められなかった。

亜急性毒性試験

試験機関：新日本科学(株)

報告書作成年：1978年

メトリブジンを0, 20, 50, 150, 500, 1500ppmの濃度で含有する飼料を、1群雌雄各20匹のCRJ-CD系のラットに13週間連続して摂取させた。

その結果、試験期間中、全動物で死亡例はみられなかった。雌の1500ppm群では、運動失調、被毛光沢の消失等の症状や体重増加の抑制が観察された。150ppm以上の各投与群に認められた飼料摂取量の低下は、薬量と相関していたが、食餌効率は雌の1500ppm群のみが低値を示した。尿検査、血液学的検査、肝臓と腎臓機能検査では、検体投与に起因する変化はみられなかった。試験終了時の血液生化学的検査では、500ppm以上の投与群でコレステロールの増加とクレアチニンの減少に薬量相関性が認められた。病理組織学的検査では、検体投与に起因すると考えられる形態学的異常は認められなかった。

本試験の最大無作用量は50ppm(雄2.9mg/kg/日、雌3.6mg/kg/日)であった。

慢性毒性試験

試験機関：ハノーバー医大(西ドイツ)、バイエル社(西ドイツ)

報告書作成年：1974年

1. ラットにおける24か月慢性毒性

1群雌雄各40匹のウイスター系ラットにメトリブジンを飼料中に0, 25, 35, 100, 300ppm添加し、24か月間連続して摂取させた。

その結果、検体投与による外観、挙動、死亡率の変化はみられなかった。100ppm以下の投与群では、体重増加の抑制は認められなかったが、300ppm投与群では、有意な増加抑制が認められた。投与3, 6, 12か月後と試験終了時に実施した血液学的検査および血液生化学的

検査では、検体投与に起因する変化や甲状腺機能への影響は認められなかった。病理組織学的検査の結果、肝臓と腎臓に散発的な変性、あるいは炎症性病変がみられたが、その出現頻度は対照群と同程度であり、検体によるものではなかった。腫瘍性病変にはその性質、発生日位および頻度において、投与群と対照群の間に差は認められず、検体は催腫瘍性をもたないことが示唆された。

以上の結果、300ppm投与群にのみ体重増加の抑制が認められたものの、25ppmから100ppmまでの各投与群では、メトリブジン投与によると考えられる影響は認められなかったため、本試験における最大無作用量は100ppm(雄5.27mg/kg/日、雌6.53mg/kg/日)と判断された。

2. イヌにおける24か月慢性毒性

1群雌雄各4頭のビーグル犬に、メトリブジンを0, 25, 100, 1500ppm含有する飼料を24か月間連続して摂取させた。

その結果、100ppm以下の投与群の外観、挙動、成長および死亡率には影響は認められなかった。1500ppm投与群では、飼料摂取量の減少、体重減少ならびに体重増加の抑制が認められ、被験動物の死亡率が有意に高かった。また、1500ppm投与群には、検体投与に関連すると考えられる貧血、肝臓障害、軽微な過血糖症、一時的な過コレステロール症、さらに腎臓の尿細管上皮の壊死と鉄沈着が認められたが、二次的影響と考えられた。

以上の結果、1500ppm投与群に高死亡率、体重増加の抑制、肝臓と腎臓の障害などの検体に起因する影響が認められたことから、本試験における最大無作用量は100ppm(雄3.44mg/kg/日、雌3.56mg/kg/日)と判断された。

繁殖試験

試験機関：ハノーバー医大(西ドイツ)、バイエル社(西ドイツ)

報告書作成年：1974年

メトリブジンを0, 35, 100, 300ppm含有する飼料をFB30系ラット(雄10匹、雌20匹/群)に摂食させ、繁殖能におよぼす影響について、3世代にわたって試験した。

その結果、各世代の仔動物についての外形異常や受胎率、哺育率、同腹仔数等の繁殖性に関する指標については、全投与群で有意な変化は認められなかった。F₃₀世代の3週齢の仔動物の病理組織学的検査では、ラットに特異的な肺炎、肝臓と心臓での白血球浸潤と脂肪浸潤が観察されたが、いずれも検体投与に起因する病変ではな

かった。

これらの結果から、本試験における最大無作用量は、300 ppm と判断された。

催奇形性試験

試験機関： バイエル社（西ドイツ）

報告書作成年： 1972年

メトリブジンを 0, 5, 15, 50, 100 mg/kg の投与量で、1群 22匹の雌ラットに妊娠 6日から15日まで、毎日1回経口投与した。被験動物は妊娠 20日に帝王切開し、着床数、胎仔数、吸収率や外形、骨格および内臓異常について検査した。

その結果、50 および 100 mg/kg 投与群の母動物において、立毛、呼吸困難、鎮静化等の検体投与による中毒症状が認められ、100 mg/kg 投与群では中毒に起因する胎盤重量の有意な減少がみられた。着床所見や外形異常ならびに内臓異常については、対照群と投与群の間に有意差はなかった。軽度の骨格異常胎子が全投与群に散見されたが、すべて正常範囲内であった。

以上の結果から、メトリブジンはラットに対する催奇形作用はないと判断された。

変異原性試験

試験機関： (財)残留農薬研究所

報告書作成年： 1978年

1. Rec-assay

Bacillus subtilis の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いた rec-assay 法で DNA 損傷性を検定した。試験濃度は 20~2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とし、対照物質には Kanamycin と Mitomycin C を用いた。

その結果、メトリブジンは両株にほとんど生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照の Mitomycin C では、両株の間に著明な生育阻止の差を生じ、また、陰性対照の Kanamycin では両株に同程度の生育阻止が認められた。

以上の結果、メトリブジンの DNA 損傷性はないと判断された。

2. 復帰変異試験

Salmonella typhimurium のヒスタジン要求性株 (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100) および *Escherichia coli* のトリプトファン要求性株 (WP 2hcr) を用いて、ラット肝薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下およ

び非存在下で、Ames らの方法に準じて変異原性を検定した。メトリブジンの試験濃度は 10~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

その結果、メトリブジンは、いずれの菌株においても代謝活性化を含め、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照物質 (AF-2, β -propiolactone, 9-AA, 2-nitrofluorene) では、復帰変異コロニー数が著明に増加した。

以上の結果、メトリブジンの復帰変異誘発性はないと判断された。

要 約

メトリブジンのラット、マウスにおける急性毒性は比較的弱く、普通物である。本剤の急性毒性作用は、ラットよりマウスで強く発現し、自発運動の低下、呼吸困難や鎮静化等の中枢神経系への特異的な作用が観察された。このことは、死亡動物の解剖所見において、ほとんど異常が認められなかったことから推察される。また、本剤は皮膚と眼粘膜ともに刺激性はなく、皮膚感作性も認められなかった。

ラットにおける亜急性毒性試験およびラットとビーグル犬における慢性毒性試験では、高投与量群に飼料摂取量の低下や体重増加の抑制、また、イヌにのみ高死亡率と貧血が認められた。ほかに、イヌでは肝臓と腎臓の軽度な機能障害が認められたが、これは一般健康状態の悪化にともなう二次的影響であった。

ラットにおける3世代繁殖性試験では、本剤の繁殖性に対する影響は認められなかった。また、ラットに対する催奇形作用も認められなかった。変異原性に関して、rec-assay と復帰変異試験で検定したが、いずれにおいても陰性であった。

メトリブジンは、昭和56年8月に選択性除草剤としてばれいしょ、さとうきび、アスパラガスの登録を取得した。また、トマト等を対象として適用拡大申請し、昭和60年4月に登録を取得した。メトリブジンの登録保留基準値は、適用作物すべて 0.5 ppm である。

問合せ

日本特殊農薬製造株式会社開発本部技術部開発一課
〒103 東京都中央区日本橋本町 2-7-1